TITRES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

[illegible]

[illegible]

A mon cher Maître
M. le Professeur [illegible]
hommage respectueux
de son ancien élève
Dr A. Philibert

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr ANDRÉ PHILIBERT

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr ANDRÉ PHILIBERT

PARIS
IMPRIMERIE LANG, BLANCHONG & Cie
7, Rue Rochechouart, 7

1920

Titres Civils

Licencié ès sciences naturelles (1894).

Externe des hôpitaux de Paris (1897).

Interne des hôpitaux de Paris (1903).

1er prix de l'internat. (Médaille d'or 1907).

Lauréat de l'Académie de médecine.

(Prix Stansky 1904. — Prix Oulmont 1907).

Docteur en médecine (1908).

Ex-préparateur a la Faculté (1905).

Chef des Travaux Pratiques de Bactériologie a la Faculté de Médecine (Paris) (1919).

Membre de la Société pour l'avancement des Sciences

Membre de la Société d'Etudes scientifiques sur la tuberculose.

Membre de la Société de Pathologie comparée.

Titres Militaires

Auxiliaire non mobilisé (classe 1895) en 1914.

Versé, sur ma demande, service armé le 11 août 1914, et affecté soldat de 2e classe, au 35e territorial.

Nommé médecin aide-major de 2e classe le 23 août 1914.

Nommé médecin aide-major de 1re classe le 23 août 1916.

Affectations successives

I. A l'intérieur.

1° Médecin-chef du Dépôt du 2e Régiment Etranger, à Blois, jusqu'au 20 octobre 1914.

2° Médecin de l'Hôpital Mixte de Blois.

a) Chargé des contagieux et de médecine générale;

b) et du laboratoire de Bactériologie de la 2e subdivision de la 5e Région (Loir-et-Cher);

c) et (cumulativement depuis le 6 janvier 1916), Médecin-adjoint de secteur (2e subdivision de la 5e Région), jusqu'au 4 juillet 1916.

II. Aux armées.

3° Médecin de Bataillon au 233e Régiment d'Infanterie (Somme), (6e Armée, 51e Division), jusqu'au 10 août 1916.

4° Médecin au laboratoire de Bactériologie de la 7e Armée, jusqu'au 13 mai 1917.

5° Médecin-chef du laboratoire de Bactériologie, annexé à l'Amb. Chir. Automobile n° 5. (Chargé cumulativement à la 6e Armée de l'enseignement de la Bactériologie aux étudiants, cours en 35 leçons), jusqu'au 15 août 1918.

III. A l'intérieur.

6° Médecin-chef de Secteur (3e Secteur, 9e Région) à Angers, jusqu'au 10 décembre 1918.

7° Affecté au Val-de-Grâce et détaché à la Faculté de Médecine (Chef des Travaux), jusqu'au 6 février 1919.

Travaux Scientifiques

LISTE CHRONOLOGIQUE

1. — **Infection à bacilles d'Eberth sans fièvre typ hoïde décelée par le séro-diagnostic de Widal; cholécystite.** *Bulletin de la Soc. Méd. des Hop.*, Paris, 1901, page 230.

   En collaboration avec M. le Prof. Bezançon.

2. — **Recherche du bacille tuberculeux dans le sang par homogénéisation du caillot.** *C. R. Soc. Biol.*, 10 janv. 1903, p. 35-37.

   En collaboration avec les Docteurs Bezançon et Griffon.

3. — **Causes d'erreur dans le diagnostic du bacille tuberculeux recherché dans le caillot par l'examen microscopique.** *C. R. Soc. Biol.*, 7 février 1903, p. 203-204.

   En collaboration avec les Docteurs Bezançon et Griffon.

4. — **Formes extra-intestinales de l'infection éberthienne.** *Journal de phys. et pathol. générale*, nº 1, janvier 1904.

   En collaboration avec M. le Prof. Bezançon.

5. — **La prophylaxie du paludisme.** *Presse médicale*, 23 avril 1904.

6. — **Nécessité d'une décoloration énergique, par l'acide nitrique au tiers, et par l'alcool absolu, dans la recherche du bacille de Koch dans les crachats.** *Rapport à la Soc. d'études scienl. sur la tuberculose*, 15 juillet 1905.

7. — **Recherches expérimentales sur l'inoculation intra-péritonéale chez le cobaye de bacilles de Koch additionnés de beurre.** *Revue de la tuberculose*, août 1905.

   En collaboration avec le Dr Bezançon.

8. — **Bacilles héréditairement acido-résistants et bacilles accidentellement acido-résistants**, *C. R. Congrès de la Tuberculose*, Paris 1905, tome I, page 148.

   En collaboration avec M. le Prof. Bezançon.

9. — **Tuberculose ostéo-périostique généralisée hyperalgésique et fébrile à évolution paroxystique.** *C. R. Congrès de la Tuberculose,* Paris 1905, p. 513.

En collaboration avec le Docteur Legendre.

10. — **La fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux.** *Gazette des Hôpitaux,* 19 septembre 1907.

En collaboration avec M. le Prof. F. Widal.

11. — **Etude comparée de l'acido-résistance du bacille tuberculeux et des bacilles acido-résistants.** *Bull. médical,* n° 96, 11 décembre 1907 et *Bull. de la Soc. d'études scient. sur la tuberculose* décembre, 1907, p. 203.

En collaboration avec M. le Prof. Bezançon.

12. — **Sur la nature de l'acido-résistance du bacille tuberculeux,** *C. R. de la Soc. d'études scient. sur la tuberculose,* déc. 1907, p. 214.

En collaboration avec M. le Prof. Bezançon.

13. — **Recherche du bacille de Koch dans les urines, par l'examen direct.** *Bulletin médical,* 7 mars 1908, n° 19 et *C. R. Soc. Et. Sc. Tub.,* 1907.

En collaboration avec M. le Prof. Bezançon.

14. — **Epanchement puriforme aseptique des méninges avec polynucléaires intacts; bénignité du pronostic.** *Académie de médecine,* 30 avril 1907.

En collaboration avec M. le Prof. Widal.

15. — **Expulsion massive de l'œsophage après ingestion de caustique.** *Bulletin Société d'Anatomie,* 1908.

En collaboration avec M. le Prof. Gilbert.

16. — **Rapport du voyage de médaille d'or.** *Bulletin de l'Association amicale des internes et anciens internes.* 15 novembre 1908.

17. — **Les pseudo-bacilles acido-résistants.** *Thèse de Paris,* 1908, Steinhel.

18. — **Expulsion de l'œsophage par la bouche après ingestion de caustique.** *Progrès méd.,* 13 février 1909.

En collaboration avec M. le Prof. Gilbert.

19. — **Revue critique des nouveaux moyens de diagnostic pratique de la tuberculose.** *Journ. méd. français,* 15 janvier 1910.

En collaboration avec M. le Prof. Bezançon.

20. — **Les perforations intestinales au cours de la fièvre typhoïde.** *Rev. gén. Gazette des Hôpitaux*, samedi 12 février 1910, n° 18.

21. — **Le liquide d'ascite est-il stagnant ou circulant?** *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, séance du 12 février 1910. T. LXVIII, p. 242.

    En collaboration avec le Dr Gilbert.

22. — **Hypersensibilité à la tuberculine ancienne de Koch.** Rapport Congrès de Toulouse. *Association française pour l'avancement des sciences*, 1910.

    En collaboration avec M. le Prof. Bezançon.

23. — **Revue critique sur les méthodes de recherche du bacille de Koch dans les épanchements séro-fibrineux de la plèvre et du péritoine.** *Journal médical français*, 15 nov. 1910.

    En collaboration avec le Dr Bezançon.

24. — **La typho-bacillose.** *Monde médical*, 15 janvier 1911.

25. — **Les idées actuelles sur les tuberculines et la tuberculinothérapie.** *La Tuberculose*, tome I, février 1911, p. 281.

26. — **Notion de densité dans la recherche du bacille tuberculeux. Homogénéisation des crachats.** *La Tuberculose*, tome I, mars 1911, p. 345.

    En collaboration avec M. le Prof. Bezançon.

27. — **Importance de la notion de densité pour la recherche du bacille de Koch dans les procédés d'homogénéisation des crachats.** *Bulletin de la Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose*, n° 2, avril 1911.

    En collaboration avec M. le Prof. Bezançon.

28. — **Importance de la notion de densité pour la recherche du bacille de Koch dans les procédés d'homogénéisation du crachat.** *Progrès médical*, 13 mai 1911.

    En collaboration avec le Dr Bezançon.

29. — **L'albumino-réaction dans l'expectoration des tuberculeux.** *Progrès médical*, 11 juillet 1911.

30. — **Etiologie, symptômes, traitement et prophylaxie du choléra asiatique.** *Le Monde médical*, 5 août 1911.

31. — **Un cas de myocardite tuberculeuse spontanée chez le chien; granulie terminale.** *Bulletin de la Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose*, séance du 11 janvier 1912, n° 2.

32. — Contribution au problème de la chimiothérapie des tumeurs de A. V. Wassermann, M. Wassermann et F. Keysser. Traduction. *Progrès médical*, 20 janvier 1912.

33. — Le traitement médical de la péritonite tuberculeuse. *Progrès médical*, 2 mai 1912, 9 mars 1912.

34. — Purpura rhumatoïde et maladie de Quincke. *Progrès médical*, 27 avril 1912, p. 212.

35. — Note préliminaire sur la morphologie et les affinités colorantes des corpuscules chromophiles du bacille de Koch. *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, n° 5, séance de mai 1912.

En collaboration avec le Dr F. Bezançon.

36. — La bactériurie éberthienne dans la fièvre typhoïde. *Progrès médical*, 6 juillet 1912, p. 333.

37. — Importance clinique de l'homogénéisation des crachats. *Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 8 nov. 1912.

En collaboration avec les docteurs Bezançon et Gastinel.

38. — Recherches sur la virulence du pus tuberculeux, avant et après filtration. *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*, n° 1, séance décembre 1912.

39. — Séméiologie de l'expectoration dans quelques affections pulmonaires. *Progrès médical*, 28 décembre 1912.

40. — Tuberculinothérapie. *Traité de thérapeutique pratique*. Albert Robin, tome I, 1912.

En collaboration avec le Dr F. Bezançon.

41. — Importance pratique de l'azotémie (rétention de l'urée dans le sang). *Progrès médical*, 8 février 1913, n° 76.

42. — Influence de la composition des milieux sur le développement des cultures du bacille de Koch (note préliminaire). *Bulletin de la Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose*, n° 1, séance de février 1913.

En collaboration avec le docteur Bezançon et P. Boudin.

43. — Un cas d'ictère hémolytique. *Progrès médical*, 25 octobre 1913, p. 556.

En collaboration avec le Dr P. Braun.

44. — La vaccination dans la coqueluche par la méthode de Ch. Nicolle et A. Conor. *Progrès médical*, 22 novembre 1913, p. 607.

45. — **Les acquisitions récentes sur quelques signes cliniques de la péricardite avec épanchement.** *Progrès médical*, 1913, p. 658.

46. — **Manuel de bactériologie.** Traduction et adaptation de Lehmann et Neumann, 1 vol. 752 pages, Baillière, 1913.

47. — **Les ferments de défense d'Abderhalden envisagés au point de vue du diagnostic.** *Progrès médical*, 31 janvier 1914.

48. — **Réinfection et allergie dans la syphilis.** *Progrès médical*, 21 mars 1914.

49. — **Etude sur la structure des voiles de bacille tuberculeux.** (Note préliminaire). *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*. Séance de mars 1914, n° 2.

En collaboration avec le Dr F. Bezançon.

50. — **Réinfection et allergie dans la tuberculose.** *Progrès médical*, 4 avril 1914.

51. — **Immunité dans le cancer.** *Progrès médical*, 11 avril 1914.

52. — **Unité ou dualité de la variole et de la vaccine.** *Progrès médical*, 25 avril 1914.

53. — **Lèpre humaine et lèpre murine.** *Progrès médical*, 2 mai 1914.

54. — **Le rôle de l'anaphylaxie dans l'anémie pernicieuse.** *Progrès médical*, 16 mai 1914, p. 336.

55. — **Rapports entre la respiration nasale et la tuberculose pulmonaire.** *Progrès médical*, 13 juin 1914.

56. — **Le traitement de l'obésité.** *Progrès médical*, 4 juillet 1914.

57. — **La réaction de Herxheimer.** *Progrès médical*, 25 juillet 1914.

58. — **Les éléments du sang dans les crachats.** *Traité du sang*, Gilbert et Weinberg, 1914.

En collaboration avec le Dr de Jong.

59. — **Un cas de gangrène curable du poumon.** Groupement médical d'Orléans, séance du 17 mars 1916.

60. — **L'expectoration provoquée, l'épreuve de l'eau salée et l'épreuve de la marche, dans le diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire.** *Progrès médical*, 10 mai 1919.

61. — **Un cas de méningite purulente à streptocoques traité par la ponction lombaire répétée et l'injection répétée de sérum équin antimicrobien. Guérison.** *Progrès médical*, 1er novembre 1919, p. 437.

SOUS PRESSE

62. — Pneumonie epizootique à bacilles de Friedlaender chez le cheval. Recherche des porteurs de germes. Vaccination. *Société de Path l,* comparée, 11 mai 1920.

EN PRÉPARATION

63. — Diagnostic de la pustule maligne par l'hémoculture ; septicémie à à bactéridies de Davaine.

64. — Septicémie éphémère post-opératoire.

65. — Conception des plaies de guerre infectées.

66. — Traitement des infections consécutives aux plaies de guerre par les auto-vaccins.

67. — Article : Septicémie. *Traité de Médecine.* Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix.

68. — Septicémie à méningocoques. Phlébite suppurée.

RECHERCHES

SUR

LE BACILLE TUBERCULEUX

ET

LA TUBERCULOSE

---

1. — Coloration du bacille tuberculeux. — Intensité et nature de la propriété acido-alcoolo-résistante. — Comparaison de la réaction acido-résistante chez le bacille tuberculeux et chez les autres microbes. — Bacilles héréditairement acido et alcoolo-résistants et microbes accidentellement acido-résistants.

(N°s 3, 8, 11, 12, 17.)

Nous avons été amenés, avec notre maître, M. le Professeur Bezançon, à reprendre l'étude des réactions colorantes du bacille tuberculeux à l'occasion de nos recherches sur l'homogénéisation du caillot sanguin, par la constatation dans celui-ci de bâtonnets pouvant simuler le bacille tuberculeux.

Le bacille tuberculeux se colore difficilement, et les diverses solutions colorantes le teignent plus ou moins vite, suivant leur nature. Nous avons fait une étude comparative des divers colorants proposés.

Nous nous sommes arrêtés, pour la coloration, à l'emploi de la solution phéniquée de fuchsine, liquide de Ziehl, agissant à chaud, pendant dix minutes. Coloré dans ces conditions, le bacille tuberculeux, qu'il soit dans un crachat ou provienne d'une culture, résiste à l'action décolorante de l'acide nitrique, dilué au tiers (de l'acide sulfurique dilué au quart, de l'acide chlorhydrique dilué au dizième), agissant pendant deux minutes. Certains échantillons restent colorés après une heure d'action de l'acide.

D'autre part, le bacille, ayant déjà subi l'action décolorante de l'acide, résiste à l'action de l'alcool absolu ou de l'alcool à 60° pendant un temps indéfini.

Nous avons alors proposé, dans tous les cas douteux, de revenir à une technique rigoureuse de coloration du bacille, technique que nous avons ainsi fixée:

1° Coloration à chaud pendant 10 minutes par le liquide de Ziehl;

2° Décoloration pendant 2 minutes par l'acide nitrique au tiers;

3° Lavage à l'eau;

4° Décoloration pendant 5 minutes par l'alcool absolu;

5° Lavage à l'eau.

Armés de ce critérium, nous avons alors abordé l'étude des bacilles décrits sous le nom de bacilles acido-résistants, au sujet desquels régnait alors une grande confusion. Cette confusion venait de ce que la plupart d'entre eux avaient été colorés par des méthodes dérivées de la méthode d'Ehrlich-Ziehl, méthodes moins exigeantes au point de vue de la résistance à la décoloration des acides. D'où l'emploi d'acide très dilué, d'acides organiques, etc... Nous avons fait dans notre thèse une étude précise de toutes ces méthodes approchées. En les appliquant à tous ces microbes, ainsi qu'au bacille de Koch, nous avons vu que tous gardaient plus ou moins la coloration.

Mais en appliquant la méthode que nous préconisons, comportant notamment le temps de décoloration par l'alcool, nous avons vu que la plupart de ces microbes qui restaient colorés par des méthodes approximatives, se décoloraient complètement par la méthode rigoureuse, qui laisse coloré le bacille tuberculeux. Ces microbes ne sont donc ni fortement acido-résistants, ni alcoolo-résistants.

Le groupe des anciens acido-résistants est un groupe factice, que nous avons pu démembrer, et qui comprend en réalité:

A. — Des bacilles acido-résistants vrais, qui forment une véritable famille naturelle, comprenant le bacille tuberculeux et ses diverses races adaptées (bovine, aviaire, pisciaire), le bacille de la lèpre, et un certain nombre de bacilles que l'on

trouve dans l'entourage du bœuf et du cheval (lait, fumier, herbages, graminées) que l'on peut réunir sous le nom de bacilles tuberculoïdes. Tous ces microbes ont des caractères de cultures très voisins, une composition chimique analogue. Leur acido-résistance et leur alcoolo-résistance, réelle, stable, s'observe non seulement dans les produits naturels pathologiques, mais encore dans les cultures successives: ces bacilles sont essentiellement et héréditairement acido-résistants. Cette propriété est pour eux un caractère d'espèce.

B. — Les faux bacilles acido-résistants forment un groupe disparate, purement artificiel: ils ont été décrits et on les trouve dans les exsudats naturels de l'homme (et des animaux), le cerumen, le smegma, la sécrétion sébacée de la peau. La propriété acido-résistante ne s'observe pour eux que dans les milieux organiques, qui sont leur habitat ordinaire, et encore est-elle incomplète; s'ils restent colorés par l'action d'acides organiques, ou d'acides minéraux agissant passagèrement, ils se décolorent par l'action de l'acide nitrique au tiers, agissant deux minutes; ils sont donc faiblement acido-résistants. La légère propriété acido-résistante qu'ils présentent est pour eux purement accidentelle, ils semblent l'emprunter aux milieux dans lesquels ils se trouvent, elle n'est pas héréditaire, car elle disparaît lorsqu'on les ensemence sur des milieux de culture.

Nous avons trouvé de ces faux acido-résistants, comme tous les auteurs, sur la peau, dans le sang, dans les liquides séro-fibrineux: ils appartiennent à des types très divers, les uns sont fins et grêles, d'autres épais et trapus, d'autres encore ramifiés. Le plus fréquemment rencontré est un bâtonnet du type pseudo-diphtérique, qui est saprophyte de la peau de l'homme.

La légère propriété acido-résistante que présentent tous ces microbes ne s'observe que dans les milieux riches en matières grasses, en cholestérine, en fibrine, substances qui existent justement dans les exsudats naturels dans lesquels on les rencontre.

Bienstock et Gottstein ont montré autrefois que certains bacilles cultivés sur gélose additionnée de lanoline prenaient la propriété acido-résistante. Nous avons repris ces expériences avec M. le Professeur Bezançon, et nous avons cultivé sur des milieux additionnés de beurre et de lanoline, dans des liquides séro-fibrineux, le bacillus subtilis, la bactéridie char-

bonneuse, le bacille diphtérique. Dans ces conditions, quelques éléments acquièrent, jusqu'à un certain point, la propriété acido-résistante, presque tous, même s'il s'agit de bacille diphtérique, mais l'alcoolo-résistance n'existe pas pour eux.

Il semble donc que certaines espèces bacillaires, en particulier les types du groupe du bacille diphtérique, peuvent acquérir assez facilement dans un milieu gras ou fibrineux, une légère propriété acido-résistante.

Les bacilles tuberculoïdes ne se rencontrent que tout à fait exceptionnellement dans les exsudats sur lesquels la clinique humaine porte ses investigations, et l'on aura rarement à se préoccuper de les différencier du bacille tuberculeux. Les faux bacilles acido-résistants, hôtes de la peau, de la matière sébacée, du smegma, etc..., saprophytes susceptibles de pulluler à basse température, peuvent au contraire souiller fréquemment les exsudats où le clinicien est appelé à rechercher le bacille de Koch. La méthode que nous avons préconisée, tenant compte du degré d'acido-résistance du bacille tuberculeux, et de son alcoolo-résistance, permet de les différencier aisément de celui-ci.

La nature de la propriété colorante si spéciale du bacille tuberculeux a été attribuée à la présence dans son protoplasma de matières grasses, cireuses. Or, nous avons montré que le bacille ne prend pas les colorants des matières grasses, telles que le soudan, l'acide osmique. S'il est vrai que toutes les substances qui entrent dans la composition du bacille de Koch, les grasses neutres exceptées, paraissent jouir de la propriété acido-résistante, chacune de ces substances, isolée chimiquement, possède des réactions qui diffèrent des réactions colorantes du bacille de Koch, et c'est leur agencement spécial dans le corps du bacille tuberculeux, qui confère à celui-ci ses propriétés caractéristiques.

2. — Causes d'erreur dues aux faux bacilles acido-résistants dans la recherche diagnostique du bacille tuberculeux, dans les crachats, les exsudats séro-fibrineux, le sang, les urines.

(N°s 3, 6, 13, 23.)

La présence et la pullulation possible de bâtonnets légèrement acido-résistants dans les milieux renfermant de la

graisse, de la fibrine, etc., devient une cause d'erreur dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose par la recherche du bacille. Nous avons trouvé de ces faux acido-résistants dans le caillot sanguin, dans le coagulum fibrineux de la pleurésie, dans les urines; ils existent dans les sécrétions sébacées de la peau. Certains auteurs les ont signalés dans les crachats. Nous avons montré que ces bâtonnets ne résistent pas à la décoloration énergique par l'acide nitrique au tiers agissant deux minutes, et à la décoloration par l'alcool. Cette méthode doit donc être employée dans tous les cas douteux, à l'exclusion de toute autre, non seulement pour l'examen des crachats, mais encore et surtout pour les urines, les épanchements pleurétiques, et le sang. Dans ce dernier cas surtout, ces bacilles ont souvent été pris pour des bacilles tuberculeux, et en Allemagne, nombre d'auteurs ont prétendu que le bacille tuberculeux pouvait être décélé dans le sang au cours de la tuberculose pulmonaire chronique, dans plus de la moitié des cas.

Avec MM. Bezançon et Griffon, nous avons montré en 1903 que cette prétendue baccillémie n'est fréquente que par suite de l'erreur de technique qui fait prendre pour le bacille de Koch des bacilles pseudo-acido-résistants. Les recherches des auteurs français, entre autres celles de L. Bernard et Rist, ont confirmé la rareté clinique et pathogénique de la baccillémie tuberculeuse, dans la phtisie chronique.

Il en est de même pour les urines, où hormis les cas de tuberculose des voies urinaires, la présence de bacille de Koch n'est qu'une infime exception, ainsi que nous avons contribué à le montrer. Dans vingt cas de tuberculose pulmonaire sans lésion génito-urinaire, dans nos recherches, le bacille de Koch était absent de l'urine. La présence du bacille de Koch dans l'urine garde donc toute sa valeur pour le diagnostic de la tuberculose rénale.

Par contre, sur ces vingt cas, nous avons trouvé 3 fois des acido-résistants. Les bacilles, dits du smegma, peuvent être ramenés à 4 types: le type de Holz et celui de Newjadrowsky, formes ramifiées, ne pouvant être confondues avec le bacille tuberculeux; les deux autres sont: l'un fin et grêle, l'autre trapu, ressemblant au bacille diphtérique: pour ces 2 types, la ressemblance avec le bacille tuberculeux est telle, que seule la décoloration énergique par l'acide nitrique au tiers et par l'alcool permet d'éviter l'erreur.

3. — Recherches sur les bacilles tuberculoïdes. — Etude comparative du bacille tuberculeux et des bacilles tuberculoïdes. — Races atténuées de bacilles tuberculeux.

(N°s 7, 9.)

L'analogie de forme et la similitude des conditions de colorabilité des bacilles tuberculeux et des bacilles tuberculoïdes nous a conduit, avec M. le Professeur Bezançon, à réétudier ces derniers.

Nous avons surtout porté notre investigation sur les types du lait de L. Rabinowich, du fumier de Mœller, du smegma, de Mœller, et particulièrement sur les bacille de la Fléole (B. de Timothée). Certains, comme le bacille du fumier, quoique nettement acido et alcoolo-résistants, donnent sur les milieux des cultures grasses, non chromogènes, évoquant un peu l'aspect des cultures de bacille aviaire ou pisciaire. La plupart, au contraire, le bacille du lait, du beurre, de Timothée, donnent des cultures plus ou moins chromogènes, sèches, écailleuses, se rapprochant beaucoup plus de la culture du type tuberculeux humain ou bovin. Ces bacilles végètent sur le bouillon, en y formant un voile cohérent et plissé, à la manière du bacille tuberculeux. Mais, à l'encontre de celui-ci, ils végètent beaucoup plus rapidement: en trois ou quatre jours, ils donnent déjà une culture bien développée. Ils sont moins exigeants que le bacille de Koch, quant à la teneur en glycérine des milieux de culture. Enfin, ils sont susceptibles de végéter à basse température, à 25 degrés — comme d'ailleurs le bacille pisciaire.

Le pouvoir pathogène de ces bacilles, en particulier du bacille de Timothée, a été bien étudié par Mœller. Nous avons repris ces expériences comme point de départ de toute une série d'études. Inoculé seul, et à petite dose, au cobaye, le bacille de Timothée se montre dépourvu de pouvoir pathogène. Mais, inoculé à fortes doses, de plusieurs décigrammes, dans le péritoine du cochon d'Inde, il détermine une péritonite séro-hémorragique et plastique très particulière, à laquelle les animaux succombent. La caractéristique de cette lésion est la production d'une *fausse membrane enserrant le foie, la rate, l'estomac.* Le péritoine pariétal, l'épiploon, rétracté et lardacé, sont semés de nodules blanchâtres, qui sont de véritables abcès, bourrés de bacilles. A ces lésions s'associent parfois de la pleurésie séro-hémorragique et de la péricardite avec symphyse molle. *Exsudats et fausses membranes fourmillent de bacilles nombreux.* Le foie, la rate, le poumon, non modifiés en eux-mêmes,

ne renferment pas de « tubercules ». Tandis que l'inoculation de quelques milligrammes de bacilles de la Fléole restent sans action sur l'animal, l'inoculation simultanée de cette petite dose et de 5 cm^3 de beurre fondu, ou de poudre de lycopode, provoque les lésions de péritonite plastique, encore amplifiées, qu'avait produites l'inoculation d'une grosse dose seule.

L'adjonction de beurre permet donc au bacille d'acquérir une virulence qu'il n'a point seul à la même dose.

Nous nous sommes demandés si ce fait s'appliquait à d'autres microbes, et nous avons injecté avec du beurre des échantillons dénués de virulence de bactéries diverses (B. subtilis, B. charbonneux, B. d'Eberth, le vibrion cholérique). Tandis que l'inoculation seule de ces échantillons n'a pas produit de lésions, l'inoculation de la même dose, additionnée de 5 cm^3 de beurre stérilisé, a entraîné la mort de l'animal (exception faite pour le B. subtilis, qui n'a pas acquis de pouvoir pathogène), en déterminant les lésions caractéristiques du type virulent du microbe considéré, septicémie pour la bactéridie de Davaine, péritonite pour l'Eberth et le choléra. Dans le cas du vibrion cholérique, nous avons poussé plus loin nos investigations, en cherchant si la race, avirulente au départ, n'avait pas récupéré, par le fait de l'association avec le beurre, une virulence durable. Le vibrion, isolé du péritoine du cobaye ayant succombé à l'association vibrion et beurre, est inoculé seul, après culture de 24 heures, dans le péritoine d'un cobaye neuf, qui succombe en 8 heures.

Partant de ce fait, de la récupération de la virulence par ce procédé pour le vibrion cholérique, nous avons essayé de renforcer la virulence du B. de Timothée. Nous avons fait huit passages successifs, de cobaye à cobaye, en diminuant à chaque passage la dose de beurre. La survie des animaux était de plus en plus longue, les lésions de plus en plus discrètes et chez le dernier cobaye, inoculé sans beurre avec une dose minima (milligrammes) de B. de Timothée, la survie a été indéfinie. Nous n'avons donc pu obtenir l'augmentation de la virulence pour ce bacille, ni *a fortiori* parvenir à lui faire produire des lésions tuberculeuses.

Prenant alors le problème inverse, nous nous sommes demandé s'il n'était pas possible d'obtenir, pour le bacille tuberculeux, une diminution de virulence telle qu'il produirait chez le cobaye des lésions analogues à celles que détermine le B. de Timothée.

Nous possédions un échantillon de bacille tuberculeux viru-

lent, qui déterminait à lui seul en 24 jours la mort du cobaye, avec des lésions classiques de la péritonite tuberculeuse, le gonflement de la rate, lésions dans lesquelles le bacille de Koch est très rare. En inoculant ce bacille virulent avec 5 cm^3 de beurre stérilisé, on obtient la mort en 17 jours, avec une périspleno-périhépatite considérable, avec *pullulation considérable des bacilles qui fourmillent sur les frottis.*

Nous avons alors répété la même expérience avec deux races de bacilles tuberculeux avirulents. L'une est la race homogène d'Arloing et Courmont, l'autre est un bacille isolé par nous d'un cas de méningite tuberculeuse de l'homme, sur le milieu au sang gélosé glycériné, puis acclimaté à vivre sur jaune d'œuf gélosé glycériné, et enfin dans du bouillon recouvert d'une couche de beurre. Dans ces conditions, ce bacille se développe en troublant le bouillon d'une façon uniforme; repiqué sur des milieux ordinaires, il est susceptible d'y végéter, même à basse température, en donnant des cultures grasses et humides. Virulent au départ, il est devenu, ainsi adapté, complètement avirulent, à doses égales, pour le cobaye. L'animal survit indéfiniment, et, sacrifié, il ne présente que *quelques fausses membranes discrètes autour de la rate — lésions comparables à celles obtenues chez les cobayes inoculés avec du bacille de Timothée et du beurre, et qui ont survécu à cette inoculation.*

Ces races de bacilles atténuées, inoculées à la dose de 1 cm^3 avec 5 cm^3 de beurre stérilisé dans le péritoine du cobaye ont provoqué, entre nos mains, l'apparition de *fausses membranes, plus ou moins épaisses, englobant le foie, la rate,* et parsemées d'abcès froids, ainsi que le péritoine pariétal, avec intégrité du foie et de la rate. C'est le type de la périviscérite due aux acido-résistants.

Le bacille tuberculeux atténué, incapable de provoquer les lésions histologiquement tuberculeuses, provoque, par contre, des lésions plastiques, identiques à celles qu'engendrent les tuberculoïdes. Il existe donc une parenté très grande entre les deux, et l'on pourrait supposer que les tuberculoïdes représentent des formes régressives du bacille tuberculeux, ou des formes de celui-ci adaptées à la vie saprophytique.

***

Nous avons pu observer, avec notre maître M. le Dr Legendre, un rare cas, en clinique humaine, de périviscérite de cette nature. Il s'agissait d'une femme qui succomba après avoir

présenté pendant deux ans, des ostéopériostites successives sur tous les os du corps (cubitus, tibia, frontal, nasaux, phalanges, etc.), se terminant par résolution; ostéopériostites dont nous pûmes surprendre la nature tuberculeuse atténuée: l'inoculation du pus renfermant de *rares* bacilles tuberculeux, au cobaye, détermina chez celui-ci une tuberculose localisée, mais certaine, et inoculable en série, toujours localisée. A l'autopsie de cette femme, nous trouvions, entre autres lésions, une coque épaisse d'un tissu scléreux, engaînant l'abdomen supérieur, le foie et la rate, qui souffraient de cirrhose chronique.

4. — Diagnostic précoce de la tuberculose par la recherche du bacille au moyen des méthodes d'enrichissement. — Méthodes d'homogénéisation. — Notion de l'importance de la densité respective du bacille et du milieu, dans la réussite de la recherche du bacille.

L'homogénéisation par la méthode de la lessive de soude, et la collection par centrifugation dans les crachats, le sang, les urines.

(N°s 2, 26, 27, 28, 37, 38.)

Dans une série de mémoires, de revues critiques, nous nous sommes préoccupés, avec M. le Professeur Bezançon, de perfectionner la recherche du bacille tuberculeux, pour le diagnostic de la tuberculose.

Les exsudats bacillifères renferment dans certains cas une quantité trop minime de bacilles pour pouvoir espérer les trouver par le seul examen direct, aussi beaucoup de chercheurs ont-ils été conduits à préconiser des moyens de faire porter l'investigation non plus sur une parcelle de l'exsudat, mais sur une quantité importante de plusieurs centimètres cubes, ou davantage.

Toute méthode d'enrichissement comporte deux phases: la première se propose la transformation de l'exsudat qui englobe les bacilles (crachat, caillot) en une substance fluide: c'est l'homogénéisation proprement dite. La seconde a pour but de collecter les bacilles épars dans le liquide obtenu.

On a proposé comme *solubilisants* des sucs digestifs artificiels, et des substances chimiques. Nous n'avons retenu, de celles-ci, que les alcalis dilués, qui, à chaud, solubilisent la fibrine.

Le procédé de collection recommandé est soit la centrifugation, soit l'écrèmage par l'éther ou la ligroïne.

Nous avons étudié, croyons-nous, toutes les méthodes d'homogénéisation proposées, et cela comparativement.

Nous avons été frappés de l'inégalité des résultats, et la cause nous en a paru tenir à ce que les auteurs n'avaient pas donné d'attention à ce fait que, pour centrifuger, il faut avoir un liquide de densité moindre que celles du dépôt que l'on veut obtenir. En d'autres termes, c'est la densité respective du bacille et du crachat solubilisé qui entre en jeu.

Reprenant toutes les substances conseillées pour la fluidification, nous avons effectué les homogénéisations et pris la densité, non pas des crachats, mais des crachats homogénéisés par ces diverses substances et nous avons trouvé les chiffres suivants :

Densité seule		Homogénéisation
1,000 à 1,001	Lessive de soude diluée à 1 goutte pour 10 cm³.	0,990 à 1,004
1,045	Borax. Acide borique (8 à 12 gr.) saturée. . . .	1,040
1,000	Eau de chaux	1,000
1,040	Eau de Javel pure	1,035
1,010	— diluée au 1/3.	1,010
1,000	Solution de carbonate de soude à 0,6 p. 100. . .	1,000
1,000	Ammoniaque, quelques gouttes + eau.	1,000
1,120 au moins	Solution de Nacl à 25 %	1,120 à 1,110
1,120 au moins	Antiformine pure	1,110
1,065	Antiformine diluée.	1,060

Il ressort de ce tableau que la densité des diverses homogénéisations oscille entre 0,990 et 1,120.

Si nous nous rappelons que la densité du bacille varie elle-même de 1,010 à 1,080 (Dilg), nous voyons nettement que pour être certain de collecter le bacille dans le culot de centrifugation, il faut employer des liquides de densité $<$ 1,010.

Si, au contraire, on se propose de réunir les bacilles à la surface du liquide, par la centrifugation (Dilg) ou par une substance légère, éther ou ligroïne, il faut, pour homogénéiser, faire appel à des liquides de densité $>$ 1,080.

a) Les homogénéisations « légères » (D $<$ 1,010) dans le tableau précédent, sont celles qui sont fournies par la lessive de soude, l'eau de chaux, l'ammoniaque, le carbonate de soude à 0,6 p. 100. Elles commandent la centrifugation qui collectera le bacille dans le culot. Et, tout de suite, nous apparaît l'inégalité des résultats de certaines méthodes. Par exemple, Couratte-Arnaude emploie la lessive de soude diluée (D $<$ 1,010, autour de 1,000) et essaye de collecter les bacilles à la surface, par l'éther.

En combinant la méthode de la lessive de soude à la ligroïne, comme expérience de vérification, nous avons obtenu le résultat suivant (en faisant une numération approximative de 20 champs, puis en prenant la moyenne):

Lame faite avec le crachat directement étalé. (Ziehl témoin.)	Lame faite avec le culot de centrifugation, homogénéisation à la soude (D = 990) centrifugée.	Lame faite avec homogénéisation à la soude (D = 990) Collection par ligroïne.	Lame faite par l'antiformine ligroïne (D = 1,056)
—	—	—	—
3 à 10 bacilles par champ micr.	50 à 100 bacilles par champ.	6 à 10 bacilles par champ.	20 à 30 bacilles par champ.

On voit aisément que l'expérience justifie les prévisions: la collection en haut avec un solubilisant de densité faible n'a pas augmenté le nombre des bacilles, tandis que la centrifugation l'a décuplé.

b) Les homogénéisations « lourdes » D > 1,010 qui sont fournies par le mélange borax-acide borique, l'eau de javel au tiers, l'antiformine diluée, l'eau salée, ne peuvent donner l'assurance de collecter les bacilles au fond du tube par la centrifugation, et cela d'autant moins que la densité est plus élevée.

c). Ces homogénéisations « lourdes » permettent-elles au moins d'employer un bon procédé de collection? Certes, si l'on a affaire à un liquide très lourd de D > 1,080. Dans ce cas on peut centrifuger, ou employer l'éther ou la ligroïne, mais en tous cas rechercher le bacille en haut.

d) Quand aux homogénéisations dont la densité est comprise entre 1,010 et 1,080 elles sont presque inutilisables et ne peuvent donner lieu qu'à des mécomptes. Si la densité est la même que celle des bacilles, le centrifugation ne collectera ceux-ci ni en haut ni en bas; si, comme cela est possible (Auclair), les bacilles sont de densité inégale, dans les différents cas, ou peut-être dans un même cas, ils seraient tantôt précipités en bas, tantôt rejetés en haut, ou même resteraient épars, sans qu'il soit possible de prévoir à l'avance la nature du résultat. Et, de ce fait, ce sont ces liquides employés aveuglément qui donnent le plus d'inégalité et qui ont été la cause de la défaveur de la méthode.

Si donc, en considérant la question à un point de vue très général, on veut résumer les données précédentes qui pour-

raient d'ailleurs s'appliquer aux autres exsudats comme à l'expectoration, on voit que, ayant choisi le meilleur dissolvant, il faut prendre la densité de l'homogénéisation et employer telle méthode qui convient: centrifugation et recherche des bacilles dans le culot si la D est $<$ 1,010; dans la partie supérieure si la D est $>$ 1,080.

Quant aux liquides dont la densité est comprise entre ces limites, on peut tenter d'un modifier la densité.

Pour les crachats, il faut choisir un bon solubilisateur parmi les plus légers, de densité inférieure à 1,010, c'est-à-dire la lessive de soude, l'eau ammoniacale, l'eau de chaux, le carbonate de chaux à 0.6 p. 100, qui sont équivalents. Si nous préférons la lessive de soude, c'est à cause de la simplicité de son emploi et de sa rapidité d'action.

Nous pouvons maintenant donner notre technique complète et précise.

1° Mesurer la quantité de crachat que l'on a à sa disposition dans une éprouvette graduée. Mesurer une quantité d'eau dix fois supérieure. Mettre le crachat et la moitié de l'eau dans une capsule en porcelaine et ajouter autant de gouttes de lessive de soude qu'il y a de centimètres cubes de crachat.

Par exemple:

Crachat	10 cm^3
Eau	100 cm^3
Lessive de soude	X gouttes

2° Porter la capsule sur la flamme d'un bec Bunsen et chauffer doucement en agitant constamment; ajouter petit à petit le reste des 100 cm^3 d'eau. Chauffer environ 10 minutes.

3° Laisser refroidir l'homogénéisation.

4° Prendre la densité.

5° Si la densité dépasse 1,004, ajouter un peu d'alcool à 50° jusqu'à ce qu'elle soit retombée à 0,999—1,000.

6° Prélever deux ou quatre tubes à centrifuger d'homogénéisation et centrifuger pendant 3/4 d'heure à 1 heure dans une turbine ou un centrifugeur électrique pendant 10 minutes.

7° Décanter et étaler le culot sur une lame ou deux (suivant l'abondance); laisser sécher.

8° Colorer une lame par la méthode de Ziehl-Neelsen (Ziehl 10 minutes, acide nitrique au 1/3, 2 minutes, alcool 5 minutes) et une seconde lame par la méthode picrique de Spengler.

Il arrive parfois que la quantité de crachat (ou d'exsudat) que l'on a à sa disposition n'est pas suffisante pour prendre la densité, l'emploi du densimètre gradué de 0,950 à 1,000 exigeant une quantité de 100 cm³ d'homogénéisation au minimum. Dans ce cas, nous avons conseillé d'ajouter systématiquement un quart ou un tiers d'alcool à 50° au liquide, avant de centrifuger.

La recherche du bacille dans les urines, dans les cas de tuberculose rénale, est inégale dans ses résultats pour des raisons analogues. La densité de l'urine est de 1.016 à 1.018: la centrifugation est le plus souvent — nous dirions volontiers toujours, en pratique — impuissante à collecter les bacilles dans le culot. L'addition de 1/3 d'alcool à 50° permet cette collection, en abaissant la densité.

Ce procédé d'homogénéisation, que nous appliquons couramment, nous a donné des résultats remarquables. On peut dire qu'il décuple au moins les bacilles offerts à l'examen.

Dans le pus des abcès froids, où l'on sait la difficulté de trouver le bacille, nous avons pu le mettre en évidence, dans 5 cas sur 10, par cette méthode, alors que l'examen direct n'avait permis de le trouver que dans 1 cas.

Mais c'est dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire que notre méthode d'homogénéisation peut rendre le plus de services. Nous avons observé beaucoup de cas remarquables à ce point de vue et nous avons publié quelques-uns des plus typiques avec MM. Bezançon et Gastinel. Dans 18 cas, sur 100 examens directs négatifs, nous avons pu dépister la présence de bacilles.

1° Dans des cas de tuberculose dite au début, en apparence non ouverte. Ces cas de plus en plus nombreux, grâce à l'homogénéisation, tendent à établir que le stade de tuberculose fermée est beaucoup plus éphémère qu'on ne serait tenté de le supposer; et que, dès ses débuts, la tuberculose peut être ouverte.

2° Dans des formes de tuberculose ayant les allures d'une pneumopathie banale, broncho-pneumonie, ou pneumonie.

3° Dans l'expectoration de tuberculeux en apparence guéris.

4° Dans l'expectoration de malades atteints de pleurésie séro-fibrineuse, montrant ainsi qu'il est possible dans certains cas de dépister l'existence d'une lésion « ouverte » de tuberculose du poumon, évoluant en même temps que la lésion pleurale, qui apparaît cependant au point de vue clinique comme la seule manifestation bacillaire.

5° Dans l'expectoration d'un malade cliniquement emphysémateux, et d'un autre atteint de bronchite pseudo-membraneuse.

6° Enfin, dans l'expectoration de malades atteints de rétrécissement mitral, fait intéressant quand il s'agit de décider si les lésions pulmonaires sont conditionnées par la lésion cardiaque, ou par une tuberculose surajoutée.

Pendant la guerre, dans un service de triage, l'homogénéisation nous a rendu les plus grands services, et cette méthode mérite de prendre la première place quand il s'agit d'affirmer la tuberculose pulmonaire initiale ou larvée.

5. — Structure du bacille tuberculeux

(N°s 35, 38 et 49.)

a) Les corpulences chromophiles du bacille (n° 35)

Dès ses premières recherches sur le bacille de la tuberculose, Koch avait montré l'existence, dans le corps de celui-ci, de corpuscules réfringents qui, comme Gram lui-même le montra peu après, gardent la réaction de Gram. Nous avons réétudié ces corpuscules dans des cultures, et montré, avec M. le Professeur Bezançon, qu'ils présentent une grande affinité pour les teintures. Aussi avons-nous proposé de les nommer corpuscules chromophiles. Ils sont les premiers à se teinter, et quelquefois les seuls éléments qui gardent la couleur, après la réaction acido-alcoolo-résistante; ils se colorent en bleu foncé par le bleu de Urina, par le Giemsa prolongé, et par la coloration vitale de Nakanishi, le corps bacillaire restant bleu clair, ils prennent et gardent la coloration dite de Gram. Enfin, pour

les étudier, la meilleure façon de les colorer est d'employer la technique de Fontès (coloration successive et rapide par la fuchsine et le violet phéniqué, réaction de Gram, recoloration au bleu de méthylène aqueux). Ainsi coloré, le corps bacillaire est teint en rouge, et les corpuscules en violet foncé. Les corpuscules paraissent être au nombre maximum de six, répartis assez également. Parfois il n'y a qu'un seul corpuscule, qui est central et allongé, le bacille paraît effilé en pointe. Dans d'autres bacilles, il y a deux corpuscules subterminaux, et l'élément rappelle l'aspect en haltère du bacille diphtérique, avec ses corpuscules métachromatiques. Souvent, il y a un corpuscule central, plus gros, et deux subterminaux; le bacille peut-être coudé au niveau d'un corpuscule.

On trouve aussi des bacilles acorpusculaires. Enfin, dans les cultures dissociées, on voit très fréquemment des grains violet isolés, qui sont très nettement des corpuscules libérés. Dans les crachats, la réaction de Gram est trop banale pour pouvoir accorder quelque valeur à la constatation de grains violets arrondis.

b) Structure des colonies de bacille tuberculeux (n° 49)

Pour étudier la structure des voiles de bacilles, on s'était contenté de faire des frottis ou des décalques sur lames. Appliquant pour la première fois avec M. le Professeur Bezançon la méthode des coupes histologiques (à la paraffine) à l'étude des colonies microbiennes, nous avons étudié de cette façon les voiles de bacilles tuberculeux. La technique est simple, quoique délicate. Nous coulons directement le voile dans la paraffine et pratiquons au microtome des coupes de 1/300 de millim. d'épaisseur. Les coupes sont ensuite disposées sur lames, sur de l'eau tiède et traitées comme des coupes histologiques. La coloration qui donne les meilleurs renseignements est celle du Ziehl bleu, et surtout celle de Fontès (voir ci-dessus).

Le voile est constitué par trois éléments:

1° Une substance cyanophile, présentant de l'affinité pour le bleu; cette substance forme le squelette de la portion examinée et délimite des aréoles qui sont vides. Elle se dispose en bandes dessinant des colonnes qui se recourbent et se rejoignent; se tasse en une bande longitudinale à la base comme à la superficie du voile; elle présente une structure membraniforme et fibrillaire, suivant l'axe des colonnes; des filaments aberrants,

de l'épaisseur du bacille, traversent parfois les aréoles; elle présente aussi parfois une sorte de ponctuation. *Cette substance ne prend ni le violet, ni la fuchsine; elle n'est pas acido-résistante.*

2° Une substance fuchsinophile, qui présente l'aspect et la morphologie des bacilles tuberculeux. Les corps bacillaires sont disposés dans les travées de substance cyanophile, parallèles entre eux, parallèles à la striation longitudinale de la travée et suivant la torsion de celle-ci. Sur les filaments aberrants, on les trouve parfois disposés en file.

Ils sont soit juxtaposés, soit substitués aux filaments. Ils sont nettement fuchsinophiles par le Fontès, nettement acido-résistants par le Ziehl, mais ne gardent pas le Gram.

3° Les corpuscules gentianophiles, gramophiles, réfringents: les corpuscules chromophiles du bacille. Ils sont disposés dans les bacilles rouges, on en voit aussi le long des filaments bleus, en longue file, de taille inégale; ils existent aussi, en apparence libérés, dans la substance cyanophile. Ils sont constants, très abondants.

La répartition de ces trois éléments varie suivant l'âge de la culture examinée.

Sur les cultures jeunes, sur pomme de terre, le voile est mince, et constitué presque entièrement par la substance cyanophile avec quelques nids de bacilles fuchsinophiles. Sur les colonies hémisphériques que l'on obtient en quatre ou cinq jours sur rate de veau glycérinée, les bacilles rouges sont tellement nombreux, que l'on voit à peine quelques vestiges de la coloration bleue.

Dans les cultures âgées de seize à vingt-cinq jours, le toit et le plancher, la périphérie du voile sont constitués par de la substance cyanophile fibrillaire, presque pure. Le centre se divise en deux parties, l'une inférieure où la substance cyanophile est remplie de bacilles rouges, l'autre supérieure où les bacilles sont très rares. Les corpuscules sont nombreux dans les bacilles.

Dans les cultures très âgées (deux cents jours et plus), le voile semble presque exclusivement constitué de substance cyanophile, dont la striation est remplacée par l'aspect ponctué. On ne voit presque plus de bacilles rouges; en revanche, les corpuscules gentianophiles, violet foncé, sont extraordinai-

rement abondants, innombrables dans les travées, les filaments: ils criblent la préparation.

Ces faits semblent montrer:

1° Que le corpuscule chromophile paraît représenter la forme durable de la colonie. Nous serions tentés de les interpréter comme les spores durables du bacille; mais cette hypothèse doit recevoir confirmation.

2° Que les bâtonnets fuchsinophiles présentent, presque toujours, des corpuscules chromophiles, d'abord rares puis multiples, mais que ces corpuscules lui survivent. Le bâtonnet fuchsinophile ne paraît avoir qu'une existence éphémère. Sa disparition dans les vieux voiles en est une preuve certaine.

3° Que la substance cyanophile représente peut-être, dans les vieilles cultures, les cadavres de bacilles. Dans cette hypothèse, il faudrait admettre, d'après la disposition dans les cultures jeunes de cette même substance, que la colonie se multiplie par son centre, repoussant excentriquement les parties âgées. Cette hypothèse s'accorderait avec l'existence éphémère du bâtonnet fuchsinophile.

c) Les corpuscules chromophiles du bacille représentent-ils un virus filtrant? Recherches sur la virulence du pus tuberculeux avant et après filtration (n° 38).

Fontès a avancé que les corpuscules chromophiles traverseraient les bougies filtrantes et seraient susceptibles de déterminer une lésion « corpusculaire » locale chez le cobaye, lésion qui, réinoculée, deviendrait bacillaire.

Nous avons étudié, à ce point de vue, dix échantillons de pus tuberculeux. Pour chacun d'eux, nous avons:

1° Pratiqué l'examen direct du pus (coloration Ziehl et Fontès); 2° pratiqué l'examen après homogénéisation du pus Ziehl et Fontès); 3° ensemencé ce pus sur pomme de terre; 4° inoculé ce pus à deux cobayes; 5° le reste du pus est alors filtré sur bougies (Chamberland B. et F. Maillet, et Berkefeld), et le filtrat examiné directement, examiné après homogénéisation, et inoculé sous la peau de deux cobayes.

Les résultats de nos expériences sont les suivants:

1° Si l'examen direct du pus caséeux permet de voir rarement des bacilles, une fois sur dix, l'homogénéisation nous en a

révélé dans la moitié des cas. Outre l'intérêt de cette constatation pour notre méthode d'homogénéisation, on peut conclure que la tuberculisation des cobayes par le pus caséeux, dans lequel on ne voit pas de bacilles à l'examen direct, n'a rien de mystérieux, puisque, en réalité, ce pus renferme des bacilles.

2° La culture n'a réussi qu'une fois sur deux, sur pomme de terre. Ce procédé est donc inférieur à l'homogénéisation pour le diagnostic de la tuberculose dans ce cas.

3° La présence de grains gramophiles dans le pus, filtré ou non, constatés à l'examen microscopique, n'implique nullement que ces corpuscules soient ceux du bacille. Dans le pus, il y a trop de produits de désintégration nucléaire, qui se présentent sous forme de grains, pour pouvoir accorder une valeur à ceux-ci.

Dans les exsudats, on ne peut retenir comme corpuscules chromophiles que ceux qui sont nettement contenus dans un bacille, et même dans un bacille qui, par ailleurs, se montre acido-résistant.

4° Tous les cobayes, au nombre de 21, inoculés avec le pus non filtré, sont devenus tuberculeux. Sur les 18 cobayes inoculés avec le pus filtré (l'une des filtrations a échoué), 17 étaient indemnes de tuberculose. Un seul a présenté de la tuberculose, encore celle-ci, non ganglionnaire, était-elle assez particulière — et peut-être dans ce cas le filtre, imparfait, a pu laisser filtrer les bacilles en même temps que les corpuscules. La virulence isolée des corpuscules, à notre avis, reste encore à prouver.

6. — Culture du bacille tuberculeux

(N° 42.)

Le bacille tuberculeux, encore contenu dans les exsudats naturels, végète difficilement sur les milieux de culture. Pour réussir au mieux, il faut lui offrir un milieu qui se rapproche le plus possible des conditions naturelles dans lesquelles il se trouvait.

Lorsqu'il est acclimaté sur les milieux, il se laisse, par contre, plus facilement cultiver sur des milieux plus simples, et même, comme Hippolyte Martin l'a montré depuis longtemps, sur des solutions ne renfermant que des éléments minéraux.

Nous avons, après d'autres, repris ces expériences, dans le

but d'étudier sur un milieu chimiquement connu et le plus simple possible, les phénomènes biologiques du bacille.

Nous avons vu que le bacille pousse bien à condition de lui offrir de l'azote, du phosphore, de la magnésie, de la potasse et de la glycérine. Dans un tel milieu synthétique, la réaction acide paraît indispensable pour obtenir une culture. La réaction neutre donne un rendement à peine appréciable. L'optimum est de 0,7 pour 1.000, en acide phosphorique. Mais une acidité plus forte entrave la culture.

Le potassium paraît indispensable, malgré les conclusions de Lowenstein et Pick. Sans potassium, nous avons toujours échoué, malgré l'adjonction de sodium qui, pourtant, n'est pas nuisible. Il en est de même pour la magnésie, qui ne peut être remplacée par la silice.

Les autres éléments, chlorure de sodium, fer, sont utiles sans être indispensables; il y a d'ailleurs toujours des traces de fer, provenant de l'attaque du verre pendant la stérilisation: il en est de même pour le manganèse.

Parmi les éléments azotés, le nitrate de potasse et le nitrate d'ammoniaque sont toxiques; le succinamide est médiocre; l'asparagine est favorable; mais le meilleur élément, de ceux que nous avons essayés, est le succinate d'ammoniaque.

Nous nous sommes arrêtés au milieu suivant:

Sulfate de magnésie	4 gr. 50
Phosphate de potasse	0 gr. 50
Acide phosphorique	0 gr. 70
Succinate d'ammoniaque	4 gr. 60
Glycérine.	35 gr.
Eau.	1 litre

7. — Travaux sur la tuberculine

(N°s 22, 25 et 40.)

Nous avons présenté au Congrès de Toulouse de l'Association Française pour l'avancement des sciences, en 1910, un rapport sur l'hypersensibilité à la tuberculine ancienne de Koch. Nous avons, pour ce rapport, rassemblé une documentation considérable et fait quelques expériences tant sur la tuberculine que sur le corps analogue extrait du bouillon de Timothée. Nous rapportons ici les conclusions de ce rapport.

1° La sensibilité à la tuberculine varie suivant les espèces animales;

2° Par voie sous-cutanée, elle est nulle chez les individus *sains* (homme et animal), pour les petites doses;

3° Par contre, la sensibilité est considérable, même chez les animaux sains, par voie intra-cérébrale;

4° Les inoculations répétées de tuberculine ne paraissent pas, chez l'animal sain, déterminer d'hypersensibilité. Tout au moins, est-elle discutable. Chez l'homme, la fréquence de la tuberculose latente rend toute conclusion délicate;

5° La sensibilité augmente:

a) Dans la tuberculose latente, localisée (osseuse, ganglionnaire), dans la tuberculose pulmonaire à son début, peu étendue, et pendant les périodes d'accalmie.

b) Dans certaines autres infections aiguës: rhumatisme, pneumonie, érysipèle, fièvre typhoïde, dans l'ictère.

c) Dans certains états locaux, pour les sensibilités locales: les maladies de l'œil sensibilisent à l'ophtalmo-réaction; les maladies de la peau, à la cuti-réaction;

6° La sensibilité diminue ou disparaît:

a) Dans la tuberculose aiguë (granulie, méningite), dans les phases aiguës de la tuberculose pulmonaire; chez les tuberculeux, cachectiques;

b) Dans certaines maladies, comme la coqueluche, la rougeole, même s'il s'agit de tuberculeux en état de réagir;

7° L'absence de réaction n'implique point un état d'accoutumance, d'immunisation, même chez les individus traités par la tuberculine, mais plutôt un état de non-sensibilité. Il semble d'ailleurs qu'il n'y ait presque jamais accoutumance complète, et qu'une dose suffisante puisse toujours faire apparaître une réaction;

8° Dans le traitement de la tuberculose par la tuberculine, l'état d'hypersensibilité semble fonction des doses:

a) Les doses moyennes (un milligramme) rapidement progressives donnent l'état de non-sensibilité;

b) Les doses faibles (dixièmes de milligramme) lentement progressives favorisent l'hypersensibilité;

c) Les doses infinitésimales (millionnièmes de milligramme).

et lentement progressives, donnent la non-sensibilité, l'accoutumance.

*
**

Dans une revue analytique et critique, nous avons exposé les conceptions de Wolff-Eisner sur la tuberculine et le traitement des tuberculeux par la tuberculine. Cet auteur, qui considère la tuberculine comme l'albumine du bacille, paraît, selon nous, s'approcher de la vérité dans cette hypothèse: il n'a pas choisi à notre sens, pour le démontrer, les preuves les plus convaincantes. Il fonde, sur cette conception et sur les vues d'Ehrlich au sujet de l'immunité, une méthode de traitement tuberculinique.

*
**

Avec M. le Professeur Bezançon, nous avons écrit dans le *Traité de Tuberculine,* de M. le Professeur A. Robin, l'article tuberculino-thérapie.

8. — Un cas de myocardite tuberculeuse spontanée chez le chien

(N° 31.)

Nous avons pu pratiquer, par hasard, l'autopsie d'un chien atteint de granulie, qui présentait une myocardite singulière: tout en gardant sa forme, le cœur était presque entièrement constitué par un tissu scléro-lardacé, formant des noyaux saillants sous l'épicarde et l'endocarde; au point de vue histologique, il s'agissait de lymphome tuberculeux, ayant dissocié et étouffé les cellules musculaires.

9. — Travaux divers sur la tuberculose

(N°s 19, 24, 29, 33, 50, 55, 60.)

Nous avons écrit toute une série d'articles ou de revues sur divers point de la clinique de la tuberculose, notamment:

a) Une revue sur le typho-bacillose, dans laquelle nous avons signalé quelques cas curieux de tuberculose aiguë observés dans le service des typhiques alors que nous étions l'interne de notre regretté maître, le professeur Chantemesse.

b) Une mise au point du traitement médical de la péritonite tuberculeuse.

c) Et une étude sur le diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire fondé sur les observations que nous avons pu faire pendant la guerre, tandis que nous étions médecin de secteur à Angers, chargé du service de triage des tuberculeux. Nous avons employé, dans tous les cas soumis à notre examen, outre les procédés habituels d'auscultation, de pesées, etc., outre encore l'expectoration provoquée et l'examen systématique de l'expectoration par notre méthode d'homogénéisation, nous avons employé l'épreuve de la marche, et l'épreuve de l'hyperthermie provoquée par l'injection souscutanée de 50 cm³ d'eau salée à 7 pour 1000. Bien que l'épreuve de la marche soit sujette à critique, l'hyperthermie qui lui succède dans certains cas, peut chez des soldats devenir une indication précieuse de repos. Quant à l'injection d'eau salée, elle produit chez les tuberculeux avérés une telle fièvre, qu'elle nous a paru, dans les cas suspects où elle était positive, avoir une certaine valeur pour déceler l'instabilité thermique des tuberculeux, qui constitue, elle, un signe important.

Travaux sur la Fièvre typhoïde

(Nos 1, 4, 20 et 36.)

a) *Formes extra-intestinales. — Septicémie éberthienne.*

Ayant eu l'occasion d'observer une cholécystite avec courbe thermique cyclique analogue à celle d'une dothiénentérie et séro-réaction agglutinante positive à 1 p. 600 vis-à-vis du bacille d'Eberth, sans qu'on pût trouver cependant les symptômes abdominaux de la maladie, cas en tout point comparable à celui publié par notre maître M. Legendre, nous avons cherché à grouper les cas similaires épars dans la littérature.

Nous avons pu ainsi montrer qu'il existe, à côté de la fièvre typhoïde, des formes d'infection éberthienne extra-intestinales, qui se rangent en deux groupes. Dans l'un, il s'agit d'une localisation sur un autre organe, méninge, plèvre, vésicule biliaire, etc., à l'exclusion de l'intestin. Dans l'autre, l'intestin étant encore indemne, il s'agit de septicémie, souvent avec splénomégalie: pendant la vie les symptômes abdominaux font défaut, et l'autopsie montre l'intégrité des plaques de Peyer.

L'importance primitive de la septicémie dans la fièvre typhoïde ne nous avait pas échappé à cette époque, puisque nous écrivions: « L'infection éberthienne est dans tous les cas une infection générale avec ou sans localisations secondaires dans l'intestin et non une infection primitive localisée au symptôme lymphoïde intestinal, infection qui secondairement s'accompagnerait de septicémie. »

Cette conception, qui paraissait hardie en 1903, devait être féconde: Lemierre et Abrami l'ont expérimentalement confirmée plus tard.

b) Nous avons eu l'occasion d'observer un certain nombre de perforations intestinales au cours de la fièvre typhoïde et nous avons, sous forme de revue générale, fait une mise au point des signes cliniques capables de permettre le diagnostic de cette complication.

Travaux sur l'Ictère hémolytique

(N°s 10, 42, 53.)

Nous avons eu l'occasion, lorsque nous étions l'interne de notre maître, M. de Beurmann, de voir une malade atteinte d'ictère chronique avec splénomégalie.

Chez cette malade, avec notre maître, M. le professeur Widal, quatre années plus tard, nous avons trouvé un état particulier des globules rouges que nous avons désigné sous le nom de fragilité globulaire, état dont la diminution de résistance est un aspect.

Nous avons pu retrouver avec notre collègue Braun dans un cas analogue cette fragilité qui est l'apanage d'une variété particulière d'ictère chronique, l'ictère hémolytique.

Chez notre première malade, la mort est survenue brutalement en 48 heures, sous l'aspect clinique de l'anémie pernicieuse aiguë (pâleur extrême, tachycardie, angoisse respiratoire formidable, tumeur spodogène, fièvre élevée (40°). La rate, déjà énorme, avait subitement augmenté, en même temps qu'elle était le siège de douleurs violentes.

Cette constatation nous a montré les rapports étroits que la fragilité globulaire vient mettre, entre les deux syndromes d'ictère hémolytique et d'anémie pernicieuse.

Dans un autre travail, nous avions envisagé le rôle de l'anaphylaxie dans l'anémie pernicieuse, que l'observation de notre malade semble confirmer.

Travaux sur l'Œsophagite exfoliatrice

(N°s 15 et 28.)

Ayant observé, lorsque nous étions l'interne médaille d'or de M. le professeur Gilbert, un cas d'expulsion massive de l'œsophage par la bouche après l'ingestion d'un caustique, nous avons fait avec notre maître une étude clinique, physiologique et diagnostique des cas analogues, fort rares, publiés, et nous avons séparé deux types cliniques: dans l'un il s'agit de l'expulsion de la muqueuse seule, retournée en doigt de gant, coupée net à l'orifice cardiaque, survenant chez des nerveux, probablement à l'occasion d'un spasme simultané du cardia et de la partie cricoïdienne: il n'y a pas de rétrécissement ultérieur, et le pronostic reste bénin.

Dans l'autre type, dont notre maître M. Legendre a publié une belle observation avec Esmonet, l'expulsion du tube œsophagien survient le sixième jour après l'ingestion d'un caustique violent. La partie expulsée est constituée par une escarre comprenant la sous-muqueuse et une partie de la musculeuse, représentant l'œsophage dans sa presque totalité, en longueur comme en épaisseur. Le rétrécissement est certain et survient vers le dix-huitième jour après l'expulsion.

La gastrostomie précoce s'impose donc.

Recherche sur les épanchements puriformes aseptiques

(N° 14.)

Notre maître, M. le professeur F. Widal, avec le docteur A. Lemierre, a montré le premier, chez les paralytiques généraux, l'existence de poussées congestives des méninges se traduisant cliniquement par un ictus, et cytologiquement, par une réaction puriforme du liquide céphalo-rachidien, avec intégrité des polymédéaires. Avec lui, nous avons pu ensuite observer un cas se présentant cliniquement sous le masque de la méningite, où la ponction lombaire nous permit de trouver un liquide céphalo-rachidien, présentant des caractères analogues. L'aspect en était puriforme, nettement trouble; il présentait une formule de polynucléose, mais les polynucléaires, à l'encontre de ce que l'on observe dans les méningites microbiennes, ne présentaient aucune dégénérescence, ni du proto-

plasme, ni du noyau: comme les polynucléaires du sang, ils étaient intacts. L'examen direct, la culture, l'inoculation à la souris ne purent déceler d'éléments microbiens dans ce cas, qui guérit simplement. Depuis cette observation, beaucoup d'autres faits analogues ont été publiés par M. Widal et par d'autres auteurs, venant confirmer la réalité clinique fort importante de ces épanchements puriformes aseptiques.

Circulation du liquide d'ascite

(N° 21.)

Avec notre maître, M. le Professeur Gilbert, nous avons essayé de résoudre l'importante question de la circulation du liquide d'ascite. Dans dix cas d'ascite cirrhotique, nous avons injecté aseptiquement, dans la cavité péritonéale, tantôt du bleu de méthylène, tantôt du salicylate de soude. Dans tous les cas, le bleu est apparu dans l'urine, dans un temps variant d'une heure à une heure et demie après l'injection, et l'élimination s'est poursuivie pendant 45 à 75 heures, tandis que déjà trois heures après l'injection, le liquide d'ascite recueilli par nouvelle ponction, ne renferme plus de bleu. Or, si l'on met *in vitro* du bleu de méthylène dans un liquide d'ascite normale extrait par ponction, la coloration bleue ne disparaît pas, même au bout de quinze jours. La séreuse péritonale a donc un rôle actif dans la transformation du bleu en leuco-dérivé; d'autre part, elle a conservé son pouvoir absorbant vis-à-vis du bleu ou du salicylate, puisque ces substances se retrouvent dans l'urine. Bien qu'il ne soit pas permis de conclure, de l'absorption du bleu, à la résorption de l'ascite, une telle hypothèse paraît fort plausible.

Purpura et maladie de Quincke

(N° 34.)

Nous avons observé une malade atteinte de purpura chronique, survenant en poussées successives, sur les membres inférieurs, et qui présenta, au cours d'une de ces poussées, un œdème de la face, siégeant particulièrement aux lèvres, à début soudain. A ce propos, nous nous sommes demandé

quels pouvaient être les rapports de ces deux manifestations, et, les rapprochant des faits connus dans les accidents sériques, nous avons pu les classer tous deux dans les phénomènes d'anaphylaxie, pour notre malade. Notre maître, M. le Professeur Widal, a fait connaître depuis la crise hémoclasique initiale, dont il eut été intéressant de pouvoir chercher les signes dans notre cas.

Méningite purulente à streptocoques guérie par le sérum intra-rachidien

(N° 61.)

Nous avons observé, au cours de la guerre, plusieurs cas de méningite suppurée consécutive aux plaies crâniennes. Dans un cas, où le projectile était profondément situé, et inaccessible chirurgicalement, nous avons eu la joie, en traitant le malade, atteint de méningite à streptocoques, par la ponction lombaire et l'injection intra-rachidienne répétée de sérum antiméningococcique, puis antistreptococcique, de le voir guérir. Nous pensons que cette méthode devrait être généralisée, non seulement dans les plaies de guerre, mais aussi dans les méningites secondaires à d'autres infections. La condition essentielle pour réussir, nous semble-t-il, est comme pour la méningite cérébro-spinale à méningocoques, d'agir précocement et énergiquement, et autant qu'il est possible, de supprimer, ou désinfecter, le foyer initial.

Pneumonie épizootique du cheval. — Recherche des porteurs de germes. — Vaccination. — Bactériothérapie dans les plaies de guerre

(N°s 62 et 66.)

Nous avons eu l'occasion dans un haras, pendant la guerre, d'observer et d'autopsier deux chevaux atteints de pneumonie. Nous avons isolé l'agent causal, qui était le pneumo-bacille de Friedlaender. A ce propos, nous avons pu faire quelques observations intéressantes sur l'extrême variabilité de ce microbe suivant les conditions où il se trouve. Nous avons pratiqué la recherche des porteurs de germe, parmi les chevaux du haras, au nombre d'une centaine environ, par l'ensemencement du mucus nasal, et nous les avons fait isoler.

Un certain nombre de cas nouveaux se sont produits, mais presque exclusivement parmi les chevaux que nous avions reconnus porteurs de germes. Nous avons alors préparé un vaccin chauffé, avec les races isolées des deux chevaux morts, et nous avons vacciné tous les porteurs de germes. Aucun cas nouveau ne s'étant manifesté après la vaccination, nous pensons que cette méthode a pu enrayer une épidémie qui s'annonçait comme grave.

⁂

Ayant observé ensuite de nombreux blessés de guerre présentant des complications infectieuses, nous avons préparé pour un certain nombre d'entre eux des auto-vaccins, tantôt mixtes, tantôt avec le microbe prédominant, surtout lorsqu'il s'agissait d'une septicémie. Les résultats nous ont paru très encourageants. Dans certains cas, il est peut-être possible d'éviter par cette méthode des amputations graves, à condition de commencer très tôt la bactériothérapie. Dans la plupart des cas, il convient d'enlever le foyer suppurant originaire de la septicémie, mais la bactériothérapie nous a paru efficace pour l'atténuation ultérieure de celle-ci.

Septicémies

(N°s 63, 64, 67, 68.)

En dehors des septicémies eberthiennes, que nous avons relaté plus haut, nous avons eu l'occasion d'observer, pendant la guerre, un grand nombre de septicémies, dues à divers microbes (streptocoque, staphylocoque, pneumocoque, pneumobacille, etc.). Un certain nombre d'entre elles a été consigné dans la thèse de notre ami le Dr Pierre Legrain. Nous avons pu surprendre dans un cas une septicémie éphémère après l'intervention chirurgicale. L'hémoculture, négative avant l'intervention, s'est montrée positive (streptocoque) après celle-ci.

Dans un cas de pustule maligne, où l'examen de la plaie s'était montré négatif et laissait un doute, l'hémoculture a révélé l'existence de la bactéridie de Davaine, dans le sang.

Parmi les cas de méningite cérébro-spinale que nous avons observés, l'un d'eux s'est accompagné de septicémie: nous avons pu cultiver le méningocoque du sang et des arthrites suppurées du malade. Cette infection s'est terminée par une phlébite suppurée de tout l'arbre veineux du membre infé-

rieur gauche, déterminant un phlegmon disséquant, qui a emporté le malade.

Au point de vue didactique, nous avons été chargé de rédiger l'article Septicémies dans le traité de médecine de MM. Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix.

Gangrène curable du poumon

(N° 59.)

Nous avons observé un cas de gangrène du poumon, à allure subaiguë, simulant la tuberculose pulmonaire, tant par les symptômes généraux que par les signes d'auscultation : l'absence du bacille de Koch dans les crachats, mais la présence presque exclusive de l'association fuso-spirillaire de Vincent nous fit faire le diagnostic, corroboré par l'existence d'une pyorhée alvéolo-dentaire, fuso-spirillaire, cause de cette variété de gangrène de « déglutition ». Le malade a parfaitement guéri, aidé peut-être par les injections intra-thoraciques du bleu de méthylène que nous avons pratiquées.

Travaux divers et travaux didactiques

(N°s 5, 30, 32, 34, 39, 41, 44, 45, 46, 47, 48, 51, 52, 53, 56, 57, 58.)

Nous avons enfin écrit toute une série de travaux didactiques et de revues, sur le choléra, le cancer, et, en particulier, toute une suite d'articles sur l'immunité, l'anaphylaxie, dans les maladies infectieuses.

Manuel de Bactériologie

Enfin, nous avons traduit de l'allemand, remanié et adapté l'important manuel de Bactériologie de Lehmann et Neumann, qui, en dehors des espèces microbiennes pathogènes pour l'homme, traite accessoirement des microbes des animaux, de la nature, du sol, etc. L'un de ses avantages est de renfermer une sorte de flore précieuse pour la détermination des espèces dont le nombre est sans cesse grandissant.

29993-5-20. — Imp. Lano, Blanchong, succ., 7, rue Rochechouart, Paris.